

**CONOCIMIENTOS ACTUALES Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN DE ELEMENTOS TRAZA
EN LA NUTRICIÓN INFANTIL: PARTE III. BIODISPONIBILIDAD Y NECESIDADES DE
INVESTIGACIÓN FUTURA**

**Navarro Blasco, Iñigo*, Sola Larrañaga, Cristina*, Alvarez Galindo, José Ignacio* y
Villa Elízaga, Ignacio****

* Dpto. Química y Edafología. Universidad de Navarra. Pamplona.

** Dpto de Pediatría y Cirugía Pediátrica. Hospital General Universitario "Gregorio
Marañón". Madrid.

Nº de páginas: 29

Nº de tablas: 5

Nº de figuras: 2

Agradecimientos: Los autores desean expresar su agradecimiento al Gobierno de
Navarra por la financiación del presente trabajo de investigación

Enviar la correspondencia a:

Iñigo Navarro Blasco
Dpto de Química y Edafología
Fac. de Ciencias
Universidad de Navarra
Irunlarrea s/n
31.080 Pamplona (Navarra)

Tfno. 948 425600

Fax. 948 425649

Email: inavarro@unav.es

RESUMEN

La alimentación de los lactantes mediante las fórmulas lácteas no suplementadas, durante periodos de tiempo prolongados, presenta el riesgo del desarrollo de deficiencias nutricionales de diversos oligoelementos; en contraste, los lactantes alimentados con leche materna rara vez presentan alguna deficiencia mineral. Puesto que la concentración de estos oligoelementos en la leche humana con frecuencia es más baja o igual que aquella de las fórmulas lácteas, incluso sin suplementar, está implicada claramente una más alta biodisponibilidad de estos elementos desde la leche humana.

Es conveniente la comparación entre la leche humana y la de vaca, ya que esta última va a ser, en definitiva, materia prima principal de muchas fórmulas infantiles. Ello permite utilizar sus valores de concentración con fines comparativos, en cuanto a la cantidad de elementos traza suministrada, y el establecimiento de su distinta distribución entre los componentes mayoritarios. Este trabajo presenta una amplia revisión de los principales estudios de biodisponibilidad de elementos traza en leche humana, de vaca y fórmulas infantiles.

Dado que la absorción y posterior utilización de los elementos traza por el neonato, no solo depende del contenido total en la fórmula infantil, sino de la forma química en la cual se encuentra y los compuestos en los que se integran, parece oportuno caracterizar, no solo los componentes principales de la fórmula infantil, sino los micronutrientes para encontrar las formas químicas más adecuadas y de mejor biodisponibilidad, mediante estudios de especiación, para evitar las posibles interacciones debido a las altas concentraciones inorgánicas añadidas, con la finalidad de asemejar aún más si cabe, al estándar de la alimentación infantil, la leche materna.

1. Biodisponibilidad e interacciones de elementos traza en la alimentación infantil

La alimentación de los lactantes mediante las fórmulas lácteas no suplementadas, durante periodos de tiempo prolongados, presenta el riesgo del desarrollo de deficiencias nutricionales de diversos oligoelementos; en contraste, los lactantes alimentados con leche materna rara vez presentan alguna deficiencia mineral (1). Puesto que la concentración de estos oligoelementos en la leche humana con frecuencia es más baja o igual que aquella de las fórmulas lácteas, incluso sin suplementar, está implicada claramente una más alta biodisponibilidad de estos elementos desde la leche humana.

Son muy escasas las medidas directas de biodisponibilidad de los oligoelementos en la leche materna y en las fórmulas infantiles. Se han realizado estudios de biodisponibilidad siguiendo diversos métodos (2):

- a) Investigación de su biodisponibilidad en adultos humanos,
- b) estudios de absorción en animales lactantes y
- c) análisis de la retención de los elementos metálicos traza en animales adultos.

El primer método tiene la desventaja inherente de utilizar la absorción de los elementos en seres con la función gastrointestinal totalmente desarrollada; los resultados, obviamente, son difíciles de relacionar con niños con dicha función inmadura. Las secreciones de los ácidos gástrico, biliar y pancreático no están completamente desarrolladas en la infancia y las actividades de varios enzimas proteolíticos son más bajas que en los adultos. Sin embargo, si se detectan diferencias en la biodisponibilidad en el adulto, ellas serán posiblemente más pronunciadas en los niños. Por tanto esta proposición tiene ciertamente un valor discriminante.

El empleo de animales lactantes tiene la ventaja de que su función digestiva es igualmente inmadura, como en los niños. Sin embargo, hay que considerar las pronunciadas diferencias entre las especies, tanto en el grado como en la rapidez de desarrollo. Por ello, el animal lactante debe elegirse de modo que las etapas de desarrollo sean comparables con aquellas de los infantes humanos.

La utilización de animales adultos o destetados, la más comúnmente empleada, tiene las desventajas de los dos métodos antes considerados.

La biodisponibilidad de los oligoelementos es la fracción del micronutriente del alimento que es absorbida, retenida y utilizada por el organismo (3).

Aunque la biodisponibilidad se aplica a todos los nutrientes, es particularmente importante en los oligoelementos, porque son muchos los factores que afectan su absorción y asimilación (3,4). Por lo cual, tanto la concentración, como el grado de utilización del oligoelemento, es de amplia importancia en la nutrición de los lactantes.

La biodisponibilidad de un determinado oligoelemento está influenciada fundamentalmente por la combinación de dos factores principales: fisiológicos o intrínsecos, dependientes de las características interindividuales del sistema digestivo y metabólico de cada organismo humano, y extrínseco o dietéticos, relacionados con el tipo de dieta ingerida (Tabla 1) (5).

De la consideración de este amplio espectro de interacciones se debe tener en mente que la suplementación de un determinado oligoelemento a niveles elevados de concentración puede inhibir la absorción de otro ion metálico. Debido a que existe un amplio margen de concentración de elementos traza en las fórmulas infantiles (6), puede llegar a plantearse un teórico riesgo potencial en los lactantes alimentados con dichas fórmulas.

La absorción y utilización de hierro se ve afectada negativamente por otros nutrientes de la dieta (zinc, manganeso, fosfato y fitato). Las altas concentraciones de zinc causan anemia y, generalmente, perjudican la utilización de hierro. El antagonismo del zinc puede ser de doble vía, directo (7, 8) o indirecto, incidiendo sobre el cobre, que es esencial para el normal metabolismo del hierro (9-11) (Figura 1).

Existe una clara interacción entre el hierro y el manganeso (12). Las elevadas ingestas de hierro interfieren la absorción de manganeso y viceversa, aunque no existe evidencia de que un exceso de hierro afecte negativamente al metabolismo del manganeso (13). Experimentalmente, se ha observado que un exceso de manganeso (45 µg/g) causaba anemia y bajos niveles de hierro en suero y tejidos (14, 15). El antagonismo entre ambos oligoelementos reside en el lugar de absorción, ya que, en situaciones de déficit de hierro, la absorción de los dos elementos está favorecida (12) (Figura 2).

El fósforo inorgánico (16, 17) disminuye la absorción y utilización del hierro, así como el fitato (forma orgánica de fósforo) (16, 18), aunque no todos los investigadores lo confirman (19). Otros (20) solo consideran ese efecto cuando el hierro

está en forma de sal y no como hemoglobina. No está perfectamente claro el papel del fitato sobre el hierro (13) (Figura 2).

La biodisponibilidad del cobre se ve afectada negativamente por el zinc, hierro y molibdeno. Desde el punto de vista nutricional, la interacción negativa entre el cobre y el zinc es la más significativa, ya que altas concentraciones de zinc conducen a deficiencia de cobre (9, 21, 22) (Figura 2).

La interacción hierro-cobre, así como la de molibdeno, son menos importantes en animales monogástricos (23, 24) que en rumiantes (4), siendo desconocido su mecanismo.

La absorción de zinc está condicionada fundamentalmente por el fitato (25), ejerciendo el cobre (26) y el hierro (27) un efecto negativo mínimo (Figura 2). Existen numerosos estudios que muestran una menor biodisponibilidad en las fórmulas de soja y alimentos vegetales (28-30).

Las altas concentraciones de zinc y cobre producen signos de deficiencia de selenio en pollos (31), aunque, en la práctica, un leve exceso de estos elementos probablemente no tenga efecto sobre la biodisponibilidad del selenio (13). Considerando la similitud química del selenio y el azufre, cabe esperar un antagonismo metabólico (13) (Figura 2).

Desgraciadamente, pocos estudios han controlado la biodisponibilidad en niños con una única fuente de alimento y, menos aún, en los que consumen una dieta completa (32). Así, las estimaciones de las necesidades dietéticas están frecuentemente basadas en extrapolación de datos de estudios en animales o en humanos adultos o en nutrientes típicos ingeridos por niños sanos.

Por tanto, el método más apropiado, bajo estas circunstancias, para el establecimiento de recomendaciones dietéticas de elementos traza para el lactante, es la estimación de las ingestas habituales de estos micronutrientes.

2. Estudios de biodisponibilidad de elementos traza en leche humana, de vaca y fórmulas infantiles

A continuación, parece adecuado concretar comparativamente, no solo los niveles de concentración de diversos elementos traza esenciales en las fuentes

nutricionales pediátricas, sino su diferenciación en cuanto a las formas químicas o fracciones de mayor o menor biodisponibilidad suministradas en ellas.

Es conveniente la comparación entre la leche humana y la de vaca, ya que esta última va a ser, en definitiva, base de muchas fórmulas infantiles. La utilización de la leche de vaca, como materia prima principal de las fórmulas infantiles, permite utilizar sus valores de concentración con fines comparativos, en cuanto a la cantidad de elementos traza suministrada (Tabla 2), y el establecimiento de su distinta distribución entre los componentes mayoritarios (Tabla 3).

a) Hierro

Como ya se indicó, la concentración media de hierro en la leche humana (0,3 mg/l) (33) rango 0,2-0,4 mg/l (34) es bastante similar al contenido encontrado por otros autores (34) en la leche de vaca (0,1-0,2 mg/l), estimando otros unos niveles superiores (0,5 mg/l, rango 0,3-0,6 mg/l) (35).

En la leche de vaca, el 14 % del hierro está contenido en los ácidos grasos de la leche (36), asociados a la envuelta de los glóbulos grasos; el 24 % está íntimamente unido a la caseína (36), probablemente, a los residuos fosfoserina (37); el 29 % se une a las proteínas del suero, y el 32 % restante se asocia con la fracción de más bajo peso molecular (36).

En la leche humana, el 33 % (16-46 %) del hierro se asocia con la fracción lipídica (38), y existen evidencias que es la enzima xantino-oxidasa, componente de la membrana de los glóbulos grasos, con la que está unida (39); una porción significativa, 32 % (rango 18-56 %) del hierro se asocia con una fracción de bajo peso molecular (<15000), fracción que no ha sido todavía caracterizada pero que posiblemente sea citrato (36, 40, 41) y solo el 9 % se une a la caseína (36, 42); alrededor del 26 % está unido a proteínas del suero, probablemente a lactoferrina (36, 38, 40), que está presente en la leche materna en concentraciones de 1,6-2 g/l (43, 44), y solo el 3-5 % se satura con hierro (40). Anteriormente, se publicó que la lactoferrina se satura con hierro entre un 10-30 % (45). Considerando la alta afinidad de la lactoferrina para el hierro ($K_{afinidad} 10^{30}$) (46) es difícil comprender por qué su grado de saturación es tan bajo.

La biodisponibilidad para el lactante alimentado con la leche humana está establecida en el rango de 49-70 % (47). La eficacia en la absorción es, sin embargo,

considerablemente más baja (10-34 %) cuando los niños son alimentados con leche de vaca (47). Para compensar la relativa baja biodisponibilidad del hierro en la leche de vaca, en Europa, las fórmulas infantiles son a menudo suplementadas con hierro en concentraciones de 5-8 mg/l (48) y 12 mg/l en Estados Unidos (49).

La absorción de hierro de una fórmula láctea con 12 mg/l de hierro, como sulfato ferroso, es de 4-7 % (50). La cantidad absorbida con dicha fórmula es considerablemente mayor que la proporcionada por la leche humana, debido a su alta concentración, a pesar de su relativa más baja biodisponibilidad.

La razón de la excepcional biodisponibilidad del hierro de la leche humana no es conocida. Se ha sugerido que puede estar relacionado con la alta concentración de lactoferrina, aunque su papel en la absorción está todavía sin dilucidar.

La lactoferrina es una glicoproteína que puede unir dos iones férrico y dos iones carbonato o bicarbonato por molécula de proteína. Su concentración en el calostro humano es muy alta, 15 g/l, disminuyendo a 5g/l en el quinto día y a 1,6-2 g/l en la leche materna madura (44); por el contrario, la concentración en el calostro bovino es más baja, 6 g/l, disminuyendo a 0,9 g/l en la leche de vaca madura (51). Se ha sugerido una función bacteriostática de la lactoferrina en la leche humana debido a su alta insaturación, ya que podría facilitar la complejación del hierro y así impedir el crecimiento de las bacterias que lo requieren (45). Aunque existen evidencias de que esto ocurre *in vitro* (45), se carece de pruebas definitivas a su favor *in vivo* (52).

Su papel en la absorción del hierro viene establecido por la fina capa de lactoferrina que cubre la superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal y que puede unirse a receptores específicos, donando hierro al intestino delgado (53). Ha sido demostrada la existencia de un receptor específico que facilita la ingesta de hierro en la mucosa del intestino delgado de monos jóvenes (54), sugiriéndose un mecanismo de absorción lactoferrina-hierro. En la leche humana, tan solo una pequeña porción de hierro se asocia a la lactoferrina (38), aunque es posible la redistribución desde otros ligandos (55).

La suplementación en ratones con lactoferrina saturada de hierro dio lugar a una gran ingesta de hierro (56); también se ha encontrado una ingesta significativamente más rápida de hierro en cerdos alimentados con una fórmula que contenía lactoferrina

saturada (57) que aquellos alimentados con la misma fórmula enriquecida con sulfato ferroso.

Como contrapartida, la desnaturalización por ebullición de la lactoferrina contenida en la leche humana no altera la absorción de hierro en los adultos; sin embargo, la lactoferrina humana añadida a la fórmula infantil reduce la absorción de hierro (58). Trabajando con lactantes, Fairweather-Tait et al. (59) pusieron de manifiesto que la lactoferrina bovina no facilita la ingesta de hierro, aunque puede ser debido a la especificidad de especie de los receptores de la mucosa intestinal (53).

Son necesarios otros estudios que permitan explicar el papel de la lactoferrina en la absorción de hierro. Brock (52) sugiere que la lactoferrina puede suprimir la absorción de hierro en los lactantes y, de esta forma, prevenir su sobrecarga, regulando su absorción.

Existen otros factores adicionales conocidos que inciden en la mayor biodisponibilidad del hierro de la leche materna. La baja concentración en proteínas (60), calcio y fósforo (inhibidores en potencia de su absorción) o la alta concentración de lactosa (61) y ácido ascórbico (40) (potenciadores de la absorción) tienen un efecto favorecedor de la absorción del hierro (2).

Sin embargo, estudios en ratas recién nacidas, evidencian una alta capacidad de absorción de hierro, aproximadamente un 90 %, a partir de la leche humana, de vaca y de fórmulas suplementadas con hierro (62), sugiriéndose, de esta forma, que no existen complejos de hierro no absorbibles que influyan sobre la biodisponibilidad (2).

En conclusión, los mecanismos responsables de la alta biodisponibilidad del hierro en la leche materna no están completamente esclarecidos, siendo necesarios más estudios para explicar el verdadero papel de la lactoferrina y otros factores biológicos en la regulación de la absorción de hierro (63).

b) Zinc

Anteriormente, se manifestó que la concentración media de zinc en la leche humana madura durante los seis primeros meses de lactancia (1,2 mg/l) (33) es considerablemente más baja que la contenida en la leche de vaca (3,5-3,8 mg/l) (35),

aunque han sido publicadas grandes variaciones en el contenido de zinc, tanto en leche humana (0,65-5,3 mg/l) (64), como en leche de vaca (2,0-6 mg/l (35)).

Existen diferencias significativas en la distribución de zinc en la leche humana y de vaca. En la leche de vaca, la mayoría está en la fracción proteínica y solo un 1 % en la fracción lipídica (36). Del zinc asociado a las proteínas, el 95 % se asocia con las micelas de caseína (65, 66) y el 5 % con componentes de bajo peso molecular, identificados como citrato (65, 67). Dentro de las micelas de caseína, un tercio del zinc se une fuertemente a los residuos fosfoserina y los dos tercios restantes con el fosfato cálcico coloidal (66, 68).

Lonnerdal et al. (69) han publicado que el zinc en la leche humana se distribuye como sigue: 29 % (20-45 %) en la fracción lipídica, unida a la membrana de los glóbulos de grasa (36), la mayoría formando parte de la fosfatasa alcalina (38); 14 % (5-21%) asociada a la caseína; 28 % (7-48 %) con proteínas del suero (seroalbúmina) (69), y 29 % (24-36 %) con componentes de bajo peso molecular, probablemente citrato (65).

La asociación de una porción significativa de zinc en la leche humana con compuestos de bajo peso molecular, ha sido observada en numerosos estudios (70). La identidad de este ligando de unión de bajo peso molecular en la leche humana ha sido materia de controversia. Evans y Johnson (71) sugirieron que el ácido picolínico era el ligando, sin embargo Rebello et al. (72) encontraron que la concentración de dicho ácido en la leche humana es insuficiente para unir una proporción significativa de zinc. Hurley y Lonnerdal (73) propusieron otro ligando, citrato, demostrando que aquel ácido no se une al zinc en la leche humana. Algunos trabajos indican que el zinc se une a la lactoferrina (65), pero ha sido demostrado que es producto de una unión inespecífica y/o de una redistribución durante el proceso de separación en el análisis de las distintas fracciones (69).

También cabe señalar que sólo una pequeña fracción del zinc en la leche humana se une a la caseína (8 %), mientras que en la leche de vaca asciende a un 84 % del zinc total.

La utilización de la leche de vaca en el tratamiento de la acrodermatitis enterohéptica, un síndrome de mal absorción hereditaria de zinc, con alto valor

terapéutico, permitió comprobar la mayor biodisponibilidad de este elemento a partir de la leche materna que de la leche de vaca o fórmulas infantiles (74).

Los datos de concentración plasmática de zinc, y las relaciones de crecimiento de lactantes alimentados mediante lactancia natural o fórmulas infantiles, han servido para valorar su biodisponibilidad (75). La concentración plasmática en niños alimentados con leche materna es significativamente más alta que los alimentados mediante fórmulas lácteas con un contenido de 1,8 mg/l de zinc (75).

Estudios a corto plazo en humanos adultos, cerdos y ratas lactantes muestran que es más rápidamente absorbido el zinc de la leche humana que aquel de la de vaca o de las fórmulas infantiles lácteas (76, 77).

Johnson y Evans (78) han publicado que la biodisponibilidad del zinc en las ratas alimentadas con leche humana y con leche de vaca fue 59 y 42 %, respectivamente, no existiendo diferencias significativas.

Estudios en adultos humanos utilizando Zn^{65} (29) pusieron de manifiesto que la absorción del zinc de la leche materna (41 ± 9 %) es significativamente mayor que la de la leche de vaca (28 ± 15 %) o de fórmulas infantiles lácteas (31 ± 7 %) y, a su vez, mayor que la de las fórmulas de soja (14%) (Tabla 4).

Estudios posteriores demostraron que las fórmulas lácteas con alto contenido en caseínas tienen un efecto negativo sobre la absorción de zinc y, como consecuencia, la absorción de zinc es mayor a partir de las fórmulas con proteínas del suero. No se conoce todavía si el efecto de la caseína sobre la absorción de zinc es debida a sus residuos fosforilados cargados negativamente (79) o a la presencia de fosfato cálcico coloidal dentro de las micelas de caseína (80) (Tabla 4).

En las fórmulas de soja, el fitato tiene un fuerte papel inhibidor sobre la absorción del zinc. La eliminación del fitato, mediante métodos enzimáticos o de precipitación, mejora considerablemente su absorción (81), incluso una desfosforilación del ácido fítico produce un efecto positivo en la absorción de zinc (82). El tipo de carbohidrato usado en la fórmula de soja no parece afectar a la absorción de zinc. Se han obtenido resultados similares cuando la lactosa sustituye la combinación convencional de almidón-dextrina (2) (Tabla 4).

Existen dos teorías principales que explican la alta biodisponibilidad del zinc a partir de la leche materna en comparación de la de vaca y de las fórmulas lácteas:

- Por unión de una fracción significativa de zinc, presente en la leche humana, con un ligando de bajo peso molecular (por ejemplo, citrato). Puede incrementarse la absorción de zinc facilitando su transporte a través de la barrera del tracto gastrointestinal o impedirse la captura del zinc por otras sustancias presentes.
- Por unión de una fracción importante de zinc con las caseínas de la leche de vaca, cuya concentración es 10 veces superior a la encontrada en la leche de humana. El atrapamiento de zinc se puede producir en el cuajo de caseínas formado en el estómago, que no se digiere completamente en el intestino delgado; se retiene así una porción significativa de zinc (65).

Estas dos teorías se correlacionan bien con la absorción de zinc en niños alimentados con fórmulas de alto contenido en caseína, que es significativamente más baja (21%) que aquella de niños alimentados con fórmulas adaptadas con predominio de proteínas del suero (32%) (Tabla 4).

El mismo efecto de inhibición de la caseína sobre la absorción de zinc se presenta en ratas (83).

Sin embargo, Lonnerdal et al. (81) no encontraron diferencias estadísticamente significativas en monos de corta edad, entre los alimentados con leche materna (65 %), con fórmulas de alto contenido de proteínas del suero (60%) y con fórmulas de alto contenido en caseína. Estudios realizados con ratas lactantes, con alta capacidad de absorción de zinc, muestran una gran absorción de zinc, 85-95 %, de la leche humana, de vaca o de fórmulas infantiles lácteas; lo que parece indicar que no existen formas no absorbibles en la leche humana ni en la de vaca (62).

Es cierto que la baja concentración de zinc en la leche humana puede ser un factor que contribuya a la mayor eficacia de absorción en los lactantes, puesto que su absorción está sujeta a un control homeostático, y pequeñas cantidades se absorben más eficientemente que las grandes. Por ello, la absorción absoluta de zinc es considerablemente mayor en las fórmulas infantiles que en la leche humana, debido a una mayor concentración del elemento en dichas fórmulas (84).

c) Cobre

La concentración media de cobre en la leche humana madura (0,25 mg/l) (33) es más alta que la encontrada en la leche de vaca (0,09 mg/l) (85). Su concentración en esta última desciente hasta el 50 % durante los tres primeros días de lactancia (86), pero puede ser incrementada por suplementación dietética o por contacto con contenedores de metal y equipos de procesado (87).

La distribución de cobre y zinc para ambas leches son muy similares; la seroalbúmina, caseína y el citrato son, así mismo, las moléculas de unión del cobre (69).

La distribución del cobre en la leche de vaca es de un 2 % en la fracción grasa, 8 % unido a las proteínas del suero, 44 % a las caseínas y 47 % en la fracción de bajo peso molecular (2). Sin embargo, en la leche humana (2, 69), dicha distribución es de 9-15 % en la fracción grasa, 39-56 % en la fracción proteica del suero (principalmente albúmina), 7-28 % unido a caseína y 21-24 % en formas de bajo peso molecular. Según Martin et al. (67), una cantidad significativa de cobre en la leche humana está asociada con ligandos de bajo peso molecular (principalmente citrato, pero también ácido glutámico y otros aminoácidos).

Existen pocos estudios sobre la biodisponibilidad del cobre en lactantes humanos. Por ello, el conocimiento sobre la biodisponibilidad del cobre en diferentes dietas infantiles es todavía limitado.

Se ha establecido, en estudios con ratas recién nacidas, que la absorción del cobre es de un 83 % en la leche humana, un 76 % en la leche de vaca y un 86-87 % en las fórmulas infantiles lácteas, lo que sugiere la ausencia de formas de cobre no absorbibles (88).

A su vez, se ha observado que la retención hepática de cobre es de un 18 % con la leche de vaca, mientras que con la leche humana o fórmulas infantiles lácteas es de 25 y 23 %, respectivamente. Se han encontrado porcentajes inferiores en fórmulas de soja (10 %) y en fórmulas lácteas mezcladas con cereales (17%) (88).

Existen varios factores que afectan a la biodisponibilidad del cobre. Igual que ocurre con el zinc, la caseína tiene un efecto negativo sobre la absorción del cobre (88). También se ha observado que las altas ingestas de vitamina C (605 mg/día) disminuyen la ceruloplasmina sérica (89). Es de suponer que la interacción entre el cobre y el ácido

ascórbico conlleva la reducción por quelación del metal en el intestino, aunque todavía no se conoce la naturaleza de la interacción con los hidratos de carbono. El aporte dietético de distintos carbohidratos constituye un factor capaz de modificar su biodisponibilidad. La utilización de fructosa y sacarosa permiten acentuar los signos de deficiencia conseguida con una dieta pobre en cobre, en comparación con la glucosa o el almidón (90).

d) Manganeso

La concentración media de manganeso en la leche de vaca (30 µg/l) (64) es significativamente mayor que la encontrada en la leche humana (6 µg/l) (33). Dicha concentración es más alta en el calostro de la leche de vaca (100-600 µg/l) que en la leche madura (20-50 µg/l) (86). Los suplementos orales de manganeso suministrados a las vacas pueden incrementar su contenido en la leche.

En la leche de vaca, el 67 % está unido a caseína, el 1 % a la cubierta de los glóbulos grasos, el 14 % a proteínas del suero y el 18 % a la fracción de bajo peso molecular (91). En la leche materna, el 67 % se une a la lactoferrina del suero, el 11 % a la caseína, el 18% a la cubierta de los glóbulos grasos y el 4 % a formas de bajo peso molecular que no han sido identificadas (91).

También el conocimiento sobre la biodisponibilidad del manganeso en los lactantes humanos es todavía escaso.

Davidsson et al. (92) publicaron que la fracción de manganeso absorbida por adultos sanos alimentados con leche humana ($8,2 \pm 2,9$ %) es significativamente más alta que con la leche de vaca ($2,4 \pm 1,7$ %), mientras que con fórmulas infantiles se consigue un 1,7-5,9%.

En las fórmulas de soja la biodisponibilidad es más baja, 60 %, aunque debido al alto nivel de concentración en dichas fórmulas, en comparación con la leche materna, la ingesta es 25 veces mayor.

Algunos estudios en animales de experimentación muestran que la absorción y la retención del manganeso es muy alta durante las primeras etapas de la vida. Los adultos excretan rápidamente el manganeso vía biliar. Es posible que el bajo desarrollo de la función biliar en los lactantes o la posibilidad de que existan en el organismo del

recién nacido puntos con alta afinidad por el manganeso (93), evitan la excrección, así como, el déficit de este elemento en el lactante.

La alta fracción de manganeso unida a la lactoferrina en la leche materna se absorbe bien (91), a pesar de la mayor afinidad que posee el receptor intestinal por el complejo hierro-lactoferrina (94). Sin embargo, también se absorben otras formas de manganeso. La absorción de manganeso en los lactantes parece ser un proceso insaturable (95) y, consecuentemente, el manganeso libre o asociado a complejos de bajo peso molecular transpasan la barrera intestinal por difusión. Por esta razón, no es sorprendente la alta absorción de manganeso en todo tipo de dietas. Keen et al. (96), en estudios con ratas jóvenes, no encuentran diferencias significativas en la absorción de dicho elemento a partir de la leche humana (81%), leche de vaca (89 %) o fórmulas lácteas infantiles (80 %), lo que sugiere que, al igual que los anteriores oligoelementos, no existen formas de manganeso no absorbibles.

e) Selenio

La concentración media de selenio en la leche de vaca estimada por la FDA, según un estudio de Dieta Total desde 1975 a 1985, es de 10 µg/l (85). Un valor similar (10 µg/l, rango 3-40µg/l) arroja otro estudio realizado en 15 países (97). La concentración en la leche depende de la ingesta diaria y en ciertos países, como Nueva Zelanda o Finlandia, con bajo contenido de selenio en el suelo y las plantas, es de 3-5 µg/l (97-101). Sin embargo, es posible un incremento lineal desde 30 á 55 µg/l cuando el selenio dietético se incrementa de 2 a 6 µg/día (102).

Existen considerables diferencias en la distribución del selenio en la leche humana y de vaca (103). Aproximadamente, el 5 % y el 3 % del selenio total se asocia con la fracción lipídica en la leche humana y de vaca, respectivamente.

Milner et al. (104) han publicado que casi todo el selenio en la leche humana se asocia con proteínas u otras macromoléculas (fracción no dializable). La fracción dializable contiene un rango de 0-40 % de selenio total.

Se conocen nueve selenioproteínas. Una de ellas, la glutatión peroxidasa, detectada por cromatografía molecular, contiene del 15-30 % del selenio total. Hojo (105) y Debski et al. (106) encontraron valores similares de 23 % y 20-25%, respectivamente. Según Hojo (105), el 12 % del selenio total de la leche de vaca queda

atrapado por la glutathion peroxidasa, presentando una menor actividad de esta enzima en relación con la leche humana (103).

También existen, grandes limitaciones en el conocimiento de la biodisponibilidad de otros oligoelementos, siendo necesarias más investigaciones a ese respecto.

Para el selenio, la biodisponibilidad de la leche humana y de vaca es desconocida, aunque Kumpulainen et al. (107) han sugerido una mayor biodisponibilidad de la leche materna, y se supone similar a la leche de fórmulas (más del 60 %) (108). En niños en edad preescolar, la absorción del selenio a partir de la leche humana, de vaca y de fórmula se calcula en 60-70 % (109), siendo menor el porcentaje para las fórmulas de soja (50 %) (110).

Entre las sustancias que favorecen su biodisponibilidad se encuentran las vitaminas A, C y E, así como diversos antioxidantes sintéticos; reducen la biodisponibilidad los bajos niveles de metionina, de proteínas totales, de vitaminas B₂, B₆ y E, así como los altos niveles de sulfuro y de metales pesados (111).

f) Consideración final

En conclusión, son necesarios más estudios que determinen las formas químicas de una gran parte de oligoelementos, así como el establecimiento de su biodisponibilidad en fórmulas infantiles y dilucidar las bases de la aparente alta biodisponibilidad de estos oligoelementos en la leche materna. Será posible, así, establecer los niveles de oligoelementos aportados por las fórmulas infantiles.

3. Perspectiva de investigación futura: Necesidad de los estudios de Especiación de elementos traza en leche humana y fórmulas infantiles

El último informe de la OMS/FAO/IAEA (5) es un fiel reflejo de las dificultades que implica el establecimiento de las recomendaciones de ingesta diaria segura y adecuada de elementos traza. Sin embargo, este estudio abre perspectivas y clarifica algunos aspectos relevantes en cuanto a los valores de ingesta de zinc bajo diferentes condiciones de biodisponibilidad proporcionada por el diferente régimen nutricional del lactante. Ello pone de manifiesto la amplia necesidad de relevantes

estudios para caracterizar y estandarizar el contenido y la forma química más adecuada, mediante estudios de especiación, con objeto de cubrir las necesidades nutricionales de oligoelementos de todos los lactantes.

La composición proteínica y mineral de la leche humana ha sido ampliamente estudiada. Como consecuencia, se han ocasionado notables cambios en el empleo de la leche de vaca como materia prima principal de la fórmula infantil. En concreto, existe la tendencia a sustituir las fórmulas preparadas con proteína de tipo caseínico (abundante en la leche de vaca) por proteína procedentes del suero lácteo.

Además, dado que el proceso industrial de fabricación de la fórmula infantil, parte de una desmineralización previa de la materia prima, éstas son suplementadas con sales inorgánicas y en muchos casos con niveles de concentración muy superiores al encontrado en la leche humana para así compensar su más baja biodisponibilidad (112).

La tabla 5 refleja la gran diferencia existente en la forma química en la que aparecen los diferentes elementos traza en la leche humana y las fórmulas infantiles.

Dado que la absorción y posterior utilización de los elementos traza por el neonato, no solo depende del contenido total en la fórmula infantil, sino de la forma química en la cual se encuentra y los compuestos en los que se integran, parece oportuno caracterizar, no solo los componentes principales de la fórmula infantil, sino los micronutrientes para encontrar las formas químicas más adecuadas y de mejor biodisponibilidad (113), para evitar las posibles interacciones debido a las altas concentraciones inorgánicas añadidas, con la finalidad de asemejar aún más si cabe, al estándar de la alimentación infantil, la leche materna.

BIBLIOGRAFÍA

1. AAP. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Commentary on breast feeding and infant formulas, including proposed standards for formula. Pediatrics. 1976; 57: 278-85.
2. Lonnerdal B. Bioavailability of trace elements from human milk, cow's milk and infant formulas. En: Composition and Physiological Properties of Human Milk. Schaub J., ed. Elsevier Science Publisher, Amsterdam. 1985: 3-16.
3. O'dell BL. Bioavailability of and interactions among trace elements. En: Chandra RK, ed. Trace Elements in Nutrition of Children. Raven Press, New York. 1985: 41-62.

4. Mills CF. Dietary interactions involving the trace elements. *Ann Rev Nutr.* 1985; 5: 173-93.
5. OMS/FAO/IAEA. Organización Mundial de la Salud - Food and Agriculture Organization - International Atomic Energy Agency. Trace elements in human nutrition and health. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. 1996.
6. Lonnerdal B, Keen CL, Ohtake M y Tamura T. Iron, zinc, copper, and manganese in infant formulas. *Am J Dis Child.* 1983; 137: 433-7.
7. Cox DH y Harris DL. Effects of excess dietary zinc on iron and copper in rat. *J Nutr.* 1960; 70: 514-20.
8. Magee AC y Matrone G. Studies on the growth, copper metabolism and iron metabolims of rat fed high levels of zinc. *J Nutr.* 1960; 72: 233-42.
9. Lee CR, Nacht S, Lukens JN y Cartwright GE. Iron metabolims in copper-deficient swine. *J Clin Invest.* 1968; 47: 2058-69.
10. Evans JL y Abraham PA. Anemia, iron storage and ceruloplasmin in copper nutrition in the growing rat. *J Nutr.* 1973; 103: 196-201.
11. Kirchgessner M, Schwarz FJ y Schnegg A. Interactions of esencial metals in human physiology. En: *Clinical, Biochemical and Nutritional Aspects of Trace Elements*. Prasad AS, ed. Alan R Liss, Nueva York. 1982: 477-512.
12. Thomson ABR, Olatumbosun D y Valberg LS. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *J Lab Clin Med.* 1971; 78: 642-55.
13. O'dell BL. Mineral interactions relevant to nutrient requirements. *J Nutr.* 1989; 119: 1832-8.
14. Hartman RH, Matrone G y Wise GH. Effect of high dietary manganese on hemoglobin formation. *J Nutr.* 1955; 57: 429-39.
15. Matrone G, Hartman RH y Clawson AJ. Studies of manganese-iron antagonism in the nutrition of rabbits and baby pigs. *J Nutr.* 1959; 67: 309-17.
16. Hegsted DM, Finch CA y Kinney TD. The influence of diet on iron absorption. The interrelationship of iron and phosphorus. *J Exp Med.* 1949; 90: 147-56.
17. Peters T, Apt L y Ross JF. Effect of phosphates upon iron absorption studies in normal human subjects and in an experimental model using dialysis. *Gastroenterology.* 1971; 61: 315-22.
18. Apte SV y Venkatachalam PS. Iron absorption in human volunteers using high phytate cereal diet. *Indian J Med Res.* 1962; 50: 516-20.
19. Cowan JW, Esfahani M, Salji JP y Azzam SA. Effect of phytate on iron absorption in the rat. *J Nutr.* 1966; 90: 423-7.
20. Turnbull A, Cleton F y Finch CA. Iron absorption. II. The absorption of hemoglobin iron. *J Clin Invest.* 1962; 41: 1897- 907.
21. Smith SE y Larson EJ. Zinc toxicity in rats. Antagonistic effect of copper and liver. *J Biol Chem.* 1946; 163: 29-38.
22. Van Reen R. Effects of excessive dietary zinc in the rat and the interrelationship with copper. *Arch Biochem Biophys.* 1953; 46: 337-44.
23. Hedges JD y Kornegay ET. Interrelationships of dietary copper and iron as measured by blood parameters, tissue stores and feedlot performance of swine. *J Anim Sci.* 1973; 37: 1147-54.
24. Smith CH y Bidlack WR. Interrelationships of dietary ascorbic acid and iron on the tissue distribution of ascorbic acid, iron and copper in female guinea pigs. *J Nutr.* 1980; 110: 1398- 408.
25. Turnlund JR, King JC, Keyes WR, Gong B y Michel MC. A stable isotope study of zinc absorption in young men: effects of phytate and α -cellulose. *Am J Clin Nutr.* 1984; 40: 1071-7.

26. Reinstein NH, Lonnerdal B, Keen CL y Hurley LS. Zinc-copper interactions in the pregnant rat: fetal outcome and maternal and fetal zinc, copper and iron. *J Nutr.* 1984; 114: 1266-79.
27. Sandstrom B, Davidson L, Cederblad A y Lonnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. *J Nutr.* 1985; 115: 411-4.
28. Momcilovic B, Belonie B, Giroux A y Shah BG. Bioavailability of zinc in milk and soy protein-based infant formulas. *J Nutr.* 1976; 106: 913-7.
29. Sandstrom B, Cederblad A y Lonnerdal B. Zinc absorption from human milk, cow's milk and infant formulas. *Am J Dis Child.* 1983; 137: 726-9.
30. Hunt JR, Johnson PE y Swan PB. Dietary conditions influencing relative zinc availability from foods to the rat and correlations with in vitro measurements. *J Nutr.* 1987; 117: 1913-23.
31. Jensen LS. Precipitation of a selenium deficiency by high dietary levels of copper and zinc. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1975; 149: 113-6.
32. Milner JA. Trace minerals in the nutrition of children. *J Pediatr.* 1990; 117 (2): 147-55.
33. AAP. American Academy of Pediatrics. *Pediatric Nutrition Handbook.* 2nd ed. Elk Grove Village, Illinois. 1985.
34. Lonnerdal B, Keen CL y Hurley LS. Trace elements in milk from various species. En: Howell JMcC, Gawthorne JM, White CL, eds. *Trace element metabolism in man and animals*, vol 4. Griffin Press Ltd., Netly, Australia. 1982: 249-52.
35. Paul AA y Southgate DAT. McCance and Widdowson's. *The Composition of Foods.* HM Stationery Off., London. 1978.
36. Fransson GB y Lonnerdal B. Distribution of trace elements and minerals in human and cow's milk. *Pediatr Res.* 1983; 17: 912-5.
37. Hegenauer J, Saltman P, Ludwig D, Ripley L y Ley, A. Iron-supplemented cow milk. Identification and spectral properties of iron bound to casein micelles. *J Agric Food Chem.* 1979; 27: 1294-301.
38. Fransson GB y Lonnerdal B. Iron in human milk. *J Pediatr.* 1980; 96: 380-4.
39. Fransson GB y Lonnerdal B. Iron, copper, zinc, calcium and magnesium in human milk fat. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39: 185-9.
40. Lonnerdal B. Iron in breast milk. En: *Iron nutrition in infancy and childhood.* Stekel A, ed. Nestle Nutrition Workshop Series, vol. 4. Raven Press, New York. 1984: 95-117.
41. Mather IH, Tamplin CB y Irving MG. Separation of the proteins of bovine milk-fat-globul membrane by electrofusing with retention of enzymatic and immunological activity. *Eur Biochem.* 1980;110:327-36.
42. McLelland DBL, McGrath J y Samson RR. Antimicrobial factors in human milk. Studies of concentration and transfer to the infant during the early stages of lactation. *Acta Paediatr Scand.* 1978; suppl. 271: 3-20.
43. Lonnerdal B, Forsum E y Hambreus L. A longitudinal study of the protein, nitrogen and lactose contents of human milk from Swedish well-nourished mothers. *Am J Clin Nutr.* 1976; 29: 1127-33.
44. Lonnerdal B. Effect of maternal iron status on iron in human milk. En: *Human lactation: maternal-environmental factors.* Hamosh M, Goldman A, eds. Plenum Press, New York. 1986: 363-70.
45. Bullen JJ, Rogers HJ y Leigh L. Iron binding proteins in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. *Br Med J.* 1972; 1: 69-75.
46. Aisen P y Leibman A. Lactoferrin and transferrin: A comparative study. *Biochim Biophys Acta.* 1972; 257: 314-23.

47. Saarinen UM y Siimes MA. Iron absorption from breast milk, cow's milk and iron supplemented infant formula: An opportunistic use of changes in total body iron determined by hemoglobin, ferritin and body weight in 132 infants. *Pediatr Res.* 1979; 13: 143-7.
48. Muzzarelli RAA, Eugeni CE, Tanfani F, Caramia G y Pezzola D. Atomic absorption determination of chromium, manganese, iron, copper and zinc in human, cow's and powdered milks. *Milchwissenschaft* 1983; 38: 453-7.
49. Dallman PR. Upper limits of iron in infant formulas. *J Nutr.* 1989; 119: 1852-5.
50. Saarinen UM, Siimes MA y Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr.* 1977; 91: 36-9.
51. Meyer F y Senft B. Investigations on the variations of concentrations of the whey proteins, lactoferrin, blood serum albumin and lysozyme during milking. *Milchwissenschaft.* 1979; 34, 64-77.
52. Brock JH. Iron-binding proteins. *Acta Paediatr Scand.* 1989; suppl. 361: 31-43.
53. Cox TM, Mazurier J, Spik G, Montreuil J y Peters TJ. Iron-binding proteins and influence of iron across the duodenal brush border. Evidence for specific lactoferrin receptors in the human intestine. *Biochim Biophys Acta.* 1979; 588: 120-8.
54. Davidsson LA y Lonnerdal B. Specific binding of lactoferrin to brush-border membrane: Ontogeny and specificity of glycan chain. *Am J Physiol.* 1988; 254: G580-5.
55. Lonnerdal B. Trace element nutrition in infants. *Ann Rev Nutr.* 1989; 9: 109-25.
56. Fransson GB, Keen CL y Lonnerdal B. Supplementation of milk with iron bound to lactoferrin using weanling mice. I. Effects on hematology and tissue iron. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983; 2: 693-700.
57. Fransson GB, Thoren-Tolling K, Jones B, Hambreus L y Lonnerdal B. Absorption of lactoferrin iron in suckling pigs. *Nutr Res.* 1983; 3: 373-84.
58. McMillan JA, Oski FA, Lourie G, Tomarelli R. M y Landaw SA. Iron absorption from human milk, simulated human milk and proprietary formulas. *Pediatrics.* 1977; 60: 896-900.
59. Fairweather-Tait SJ, Johnson A, Eagles J, Ganatra S, Kennedy H y Gurr MI. Studies on calcium absorption from milk using a double-label stable isotope technique. *Br J Nutr.* 1989; 62: 379-88.
60. Gross S. The relationship between milk protein and iron content on hematologic values in infancy. *J Pediatr.* 1968; 73:521-30.
61. Amine EK y Hegsted DM. Effect of dietary carbohydrates and fats on inorganic iron absorption. *J Agric Food Chem.* 1975; 23: 204-8.
62. Flynn A y Brennan MM. Ontogeny of iron and zinc absorption in the rat. En: *Trace Elements in Man and Animals*, vol 7. Momcilovic B, ed. Institute of Medical Research and Occupational Health, Zagreb. 1991: 1910-1.
63. Chierici R y Vigi V. Dietary trace elements in early infancy. *Beitr Infusionsther.* 1991; 27: 66-85.
64. Lonnerdal B, Keen CL y Hurley LS. Iron, zinc, copper and manganese in milk. *Ann Rev Nutr.* 1981; 1: 149-74.
65. Blakeborough P, Salter DN y Gurr MI. Zinc binding in cow's and human milk. *Biochem J.* 1983; 209: 505-12.
66. Singh H, Flynn A y Fox PF. Zinc binding in bovine milk. *J Dairy Res.* 1989; 56: 249-63.

67. Martin MT, Jacobs FA y Brushmiller JG. Identification of copper and zinc binding ligands in human and bovine milk. *J Nutr.* 1984; 114: 869-79.
68. Singh H, Flynn A y Fox PF. Zinc binding in bovine milk. *J Dairy Res.* 1989; 56: 235-48.
69. Lonnerdal B, Hoffman B y Hurley LS. Zinc and copper binding proteins in human milk. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36: 1170-6.
70. Cousins RJ y Smith KT. Zinc-binding properties of bovine and human milk in vitro: Influences of changes in zinc content. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33: 1083-7.
71. Evans GW y Johnson PE. Characterisation and quantitation of a zinc-binding ligand in human milk. *Pediatr Res.* 1980; 14: 876-80.
72. Rebello T, Lonnerdal B y Hurley LS. Picolinic acid in milk, pancreatic juice and intestine: Inadequate for role in zinc absorption. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35: 1-5.
73. Hurley LS y Lonnerdal B. Picolinic acid as a zinc-binding ligand in human milk: An unconvincing case. *Pediatr Res.* 1981; 15: 166-7.
74. Moynahan EJ. Acrodermatitis enteropathica: A lethal inherited zinc deficiency disorder. *Lancet.* 1974; ii: 399-400.
75. Hambidge KM, Walravens PA, Casey CE, Brown RM y Bender C. Plasma zinc concentrations of breast-fed infants. *J Pediatr.* 1979; 94: 607-8.
76. Blakeborough P, Gurr MI y Salter DN. Digestion of zinc in human milk cow's milk and a commercial babyfood: Some implications for human infant nutrition. *Br J Nutr.* 1986; 55: 209-17.
77. Sandstrom B, Keen CL y Lonnerdal B. An experimental model for studies on zinc bioavailability from milk and infant formulas using extrinsic labelling. *Am J Clin Nutr.* 1983; 38: 420-8.
78. Johnson PE y Evans GW. Relative zinc availability in human breast milk, infant formulas and cow's milk. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31: 416-21.
79. Greenberg R, Groves ML y Dewar HJ. Human β -casein: amino acid sequence and identification of phosphorylation sites. *J Biol Chem.* 1984; 259: 5132-8.
80. Kiely J, Flynn A, Singh H y Fox PF. Improved zinc bioavailability from colloidal calcium phosphate-free cow's milk. En: *Trace elements in man and animals*, vol 6. Hurley LS, Keen CL, Lonnerdal B y Rucker RB, eds. Plenum Press, New York. 1988: 499-500.
81. Lonnerdal B, Bell JG, Hendrickx AG, Burns RA y Keen CL. Effect of phytate removal on zinc absorption from soy formula. *Am J Clin Nutr.* 1988; 48: 1301-6.
82. Lonnerdal B, Sandberg AS, Sandstrom B y Kunz C. Inhibitory effects of phytic acid and other inositol phosphates on zinc and calcium absorption. *J Nutr.* 1989; 119: 211-4.
83. Lonnerdal B, Keen CL, Bell JG y Hurley LS. Zinc uptake and retention from chelates and milk fractions. En: *Trace elements in man and animals*, vol 5. Mills CF, Bremner I y Chester JK, eds. 1986: 427-30.
84. Brennan MM, Flynn A y Morrissey PA. Absorption of iron and zinc from soya and cow's milk-based infant formulae in sucking rats. *Proc Nutr Soc.* 1990; 49: 108A.
85. Pennington JAT, Wilson DB, Youn BE, Johnson RD y Vanderveen JE. Mineral content of market samples of fluid whole milk. *J Am Diet Assoc.* 1987; 87: 1036-42.
86. de Maria CG. Trace element content in colostrum of different ruminant species at various post-partum intervals. *Ann Rech Vet.* 1978; 9: 277-280.
87. Murthy GK. Trace elements in milk. *CRC Crit Rev Environ Control.* 1974; 4: 1-37.

88. Lonnerdal B, Bell JG y Keen CL. Copper absorption from human milk, cow's milk and infant formulas using a suckling rat model. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42: 836-44.
89. Jacob RA, Skala JH, Omaye ST y Turnlund JR. Effect of varying ascorbic acid intakes on copper absorption and ceruplasmin levels of young men. *J Nutr.* 1987, 117: 2109-15.
90. Fields M, Ferreti RJ, Smith JC y Reiser R. The interaction of type of dietary carbohydrates with copper deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1984, 39: 289-95.
91. Lonnerdal B, Keen CL y Hurley LS. Manganese binding proteins in human and cow's milk. *Am J Clin Nutr.* 1985; 41: 550-9.
92. Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B y Sandstrom, B. Manganese absorption from human milk, cow's milk and infant formulas in humans. *Am J Dis Child.* 1989, 143: 823-7.
93. Ballatori N, Miles E y Clarkson TW. Homeostatic control of manganese excretion in the neonatal rat. *Am J Physiol.* 1987; 252: R842-7.
94. Davidsson LA y Lonnerdal B. Specificity of the intestinal lactoferrin receptor. En: Barth CE y Schlimme E, eds. *Milk proteins in human nutrition.* Darmstadt, West Germany: Steinkopf Verlag, 1989: 76-82.
95. Bell JG, Keen CL y Lonnerdal B. Higher retention of manganese in suckling than in adult rats is due to maturational differences in manganese uptake by rat small intestine. *J Tox Env Health.* 1989; 26: 387-98.
96. Keen CL, Bell JG y Lonnerdal B. The effect of age on manganese uptake and retention from milk and infant formulas in rats. *J Nutr.* 1986; 116: 395-402.
97. Varo P, Nuortamo M y Koivistoinen P. Selenium content of non-fat dry milk in various countries. *J Dairy Sci.* 1984; 67: 2071-4.
98. Grant AB y Wilson GF. Selenium content of milk from cows given sodium selenate. *N Z J Agric Res.* 1968; 11: 733-6.
99. Millar KR y Sheppard AD. α -Tocopherol and selenium levels in human and cow's milk. *N Z J Sci.* 1972; 15:3-15.
100. Millar KR, Craig J y Lorraine D. α -Tocopherol and selenium levels in pasteurized cow's milk from different areas of New Zealand. *N Z J Agric Res.* 1973; 16: 301-3.
101. Varo P y Koivistoinen P. Annual variations in average selenium intake in Finland: Cereal products and milk as sources of selenium in 1979/80. *Int J Vitam Nutr Res.* 1981; 51: 79-81.
102. Maus RW, Martz FA, Belyea RL y Weiss MF. Relationship of dietary selenium to selenium in plasma and milk from dairy cows. *J Dairy Sci.* 1980; 63: 532-7.
103. Debski B, Picciano MF y Miner JA. Selenium content and distribution of human, cow and goat milk. *J Nutr.* 1987; 117: 1091-7.
104. Milner JA, Sherman L y Picciano MF. Distribution of selenium in human milk. *Am J Clin Nutr.* 1987; 45: 617-24.
105. Hojo Y. Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in cow's milk. *Biol Trace Elem Res.* 1982; 4: 233-9.
106. Debski B, Finley DA, Picciano MF, Lonnerdal B y Milner J. Selenium content and glutathione peroxidase activity of milk from vegetarian and non-vegetarian women. *J Nutr.* 1989; 119: 215-20.
107. Kumpulainen J, Salmenpera L, Siimes MA, Koivistoinen P y Perheentupa J. Selenium status of exclusively breast-fed infants as influenced by maternal organic or inorganic selenium supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42: 829-35.

108. Brines J, Martínez C, Codoñer P, Folch A, GarcíaVilla y Llopis A. Selenio y Cromo. *Actualidad Nutricional*. 1992; 10: 20-7.
109. Solomons NW, Torun B, Janghorbani M et al. Absorption of selenium for milk protein and isolates soy protein formulas in pre-school children: studies using stable isotope tracer ^{74}Se . *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5: 122-6.
110. Casey CE y Walravens PA. Trace Elements. En: *Nutrition during Infancy*. Tsang RC, Nichols BL, eds. Hanley & Belfus Inc, Philadelphia. 1988: 190-215.
111. Litov RE y Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics*. 1991; 87: 339-51.
112. Brätter P. Essential trace elements in the nutrition of infants. En: *Therapeutic Uses of Trace Elements*. Nève J., Chappuis P. and Lamand M, eds. Plenun Press. New York y London. 1996: 59-62
113. Brätter P, Navarro I, Negretti de Brätter V, Raab A. Speciation as an analytical aid in trace element research in infant nutrition. *Analyst*. 1998; 123 (5): 821-6.

Tabla 1. Factores fisiológicos y dietéticos que afectan a la biodisponibilidad de los elementos traza (adaptado de OMS/FAO/IAEA, (5)).

<i>Factores fisiológicos, intrínsecos o individuales</i>
<p><i>1.- Proceso de absorción</i></p> <p>a.- Cambios durante el desarrollo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absorción postnatal pobremente regulada (Cr, Fe, Zn y Pb) controlada posteriormente con la maduración intestinal. <p>b.- Regulación homeostática:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adaptación a un bajo estatus de elementos traza o periodo de alta demanda por modificación de la actividad y número de receptores en el tracto intestinal (Cr, Cu, Mn, Zn, I, Pb y Se). - Mecanismo de saturación proporcional de los receptores dependiendo del contenido intraluminal del elemento (Zn). <p><i>2.- Interacciones metabólico-funcionales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Interdependencia de elementos y sistemas de almacenamiento o metabolismo (Cu y Fe en metabolismo de catecolaminas, Se en la utilización del I, Zn en procesos de síntesis-degradación de proteínas). - Relación metabólica de pérdida o inmovilización de elementos almacenados (Los procesos anabólicos tisulares retienen Zn, la actividad física y el daño tisular promueven las pérdidas de Cr y Zn, respectivamente). - Cambios metabólicos movilizan elementos almacenados (Una disminución de calcio o el catabolismo tisular promueve la redistribución esquelética del Zn).
<i>Factores extrínsecos o dietéticos</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Forma química (Fe hemo versus Fe no hemo). - Solubilidad y dimensiones moleculares de la especie bajo la que se presenta el elemento traza (Fe como oxalato, Cu en sulfuro, Zn, Fe y Pb en fitatos, distintos elementos en silitatos). - Presencia de sustancias potenciadoras: <ul style="list-style-type: none"> - Incremento la absorción: citrato e histidina en Zn, ascorbato modifica el antagonismo Fe/Cu. - Mantenimiento del sistema de transporte y su movilidad (transferrina, albúmina y otros ligandos plasmáticos). - Presencia de sustancias antagonistas: <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la solubilidad en el lumen gastrointestinal (Cu y Zn con fitato y Cu con sulfuro). - Competencia por los receptores involucrados en la absorción (Antagonismos Cd/Zn y Zn/Cu). - Mecanismos desconocidos (Antagonismos Fe/Cu y Fe/Zn).

Tabla 2. Concentraciones de oligoelementos en leche humana y de vaca.

Leche	Fe (mg/l)	Zn (mg/l)	Cu (mg/l)	Mn (µg/l)	Se* (µg/l)
Humana	0,2-0,4	0,7-1,6	0,2-0,3	6	16
Vaca	0,1-0,2	3-5	0,1-0,2	20-50	3-4

*Influenciable por la ingesta dietética

Tabla 3. Porcentajes de distribución de hierro, zinc, cobre y manganeso en leche de vaca y materna.

Fracción	Hierro		Zinc		Cobre		Manganeso	
	Vaca	Humana	Vaca	Humana	Vaca	Humana	Vaca	Humana
Caseína	24	9	85	14	44	7	67	11
Lípidos	14	33	1	29		15	1	18
Prot. suero	29	26	13	28	8	56	14	67
Fr. bajo pm.	32	32	2	29	47	21	18	4

Tabla 4. Biodisponibilidad de zinc de diferentes dietas infantiles (%).

Tipo de leche	Zinc absorbido
Leche humana	41
Leche de vaca	28
Fórmula de leche de vaca suero-predominante	32
Fórmula de leche de vaca caseína-predominante	21
Fórmula de soja	14
Fórmula de leche de vaca con lactosa	15
Fórmula de leche de vaca con fitato	16
Fórm de leche de vaca sin suplemento de hierro (2,2 mg Fe/l)	24
Fórm. de leche de vaca con suplemento de hierro (19 mg Fe/l)	18

Tabla 5. Forma química de los elementos traza en leche humana y fórmula infantil.

Elemento	Fórmula infantil láctea	Leche humana
Hierro	Sulfato, lactato, gluconato (II)	Lactoferrin, FBPM
Zinc	Sulfato, lactato, oxido (II)	Caseína (8 %), seroalbumina, citrato
Cobre	Sulfato, gluconato (II)	Seroalbumin y otros
Manganeso	Sulfato	Lactoferrin (75 %), FAPM (19 %) y FBPM (6 %)
Molibdeno	Molibdato	Xantino oxidasa
Iodo	Ioduro	Inorgánico (80 %) y 5 proteínas más
Selenio	Selenito, seleniato y levadura	Glutation peroxidasa y 4 proteínas más
Cromo	Cloruro	?

FAPM: Fracción de alto peso molecular; FBPM: Fracción de bajo peso molecular

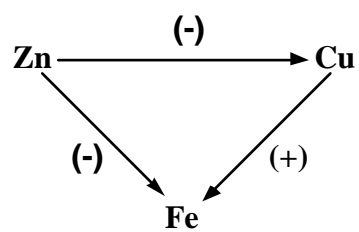


Figura 1. Antagonismo de doble vía ejercido por el zinc sobre el hierro

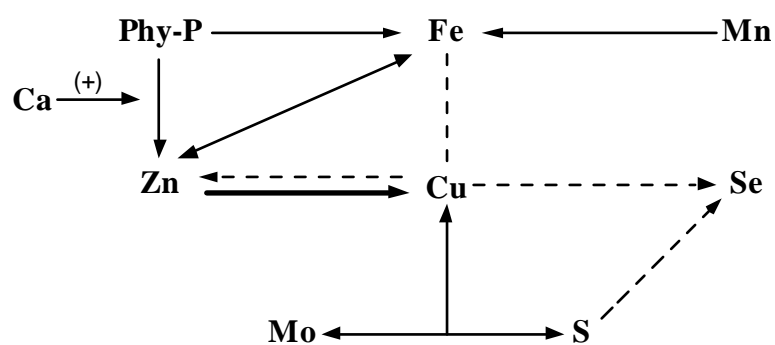


Figura 2. Antagonismos entre elementos traza. Las líneas discontinuas indican una interacción débil, mientras que la gruesa muestra una interacción fuerte